

⑫ 公開特許公報(A)

平1-180878

⑤Int.Cl.⁴
C 07 D 231/56
471/04
// A 61 K 31/415

識別記号

1 0 6
A A G
A A H
A B E
A B F
A B G
A C B

庁内整理番号

6529-4C
C-8829-4C

④公開 平成1年(1989)7月18日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭発明の名称 縮合ピラゾール化合物

⑮特 願 昭63-3992

⑯出 願 昭63(1988)1月11日

⑰発明者 大江 孝 範 大分県中津市大字蠣瀬617-1
⑰発明者 川崎 和 幸 福岡県豊前市大字宇島459-2
⑰発明者 寺澤 道 夫 大分県中津市中央町2丁目5番18号
⑰出願人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地
⑰代理人 弁理士 高宮城 勝

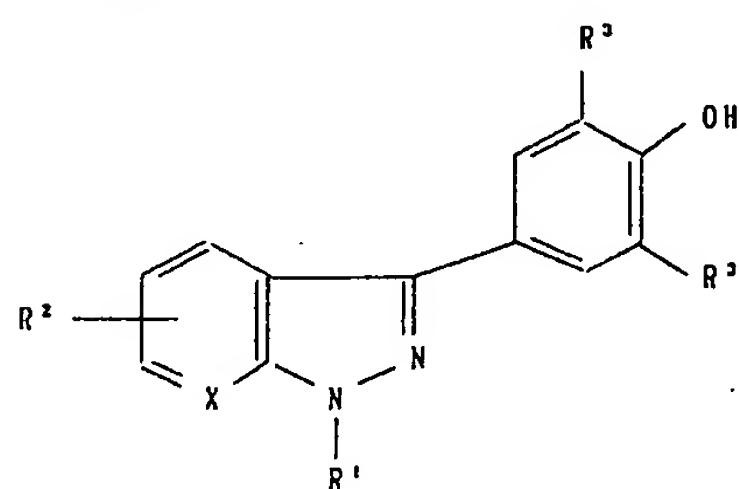
明 細 書

1. 発明の名称

縮合ピラゾール化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



で表わされる縮合ピラゾール化合物。

上記式中、Xは-C(=O)-または窒素原子を、
R¹は水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、
ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシ
ルオキシアルキルを、R²は水素、アルキル、ハ
ロゲン、アルコキシを、R³はイソプロピル、第
3級ブチルを示す。但しXが窒素原子の場合R³

はイソプロピルを示す。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規かつ医薬として有用な縮合ピラ
ゾール化合物に関する。

〔従来の技術〕

特開昭58-148858号公報には抗炎症、
解熱鎮痛作用などを有する3,5-ジ第3級ブチ
ル-4-ヒドロキシフェニル置換ピラゾールが開
示されている。

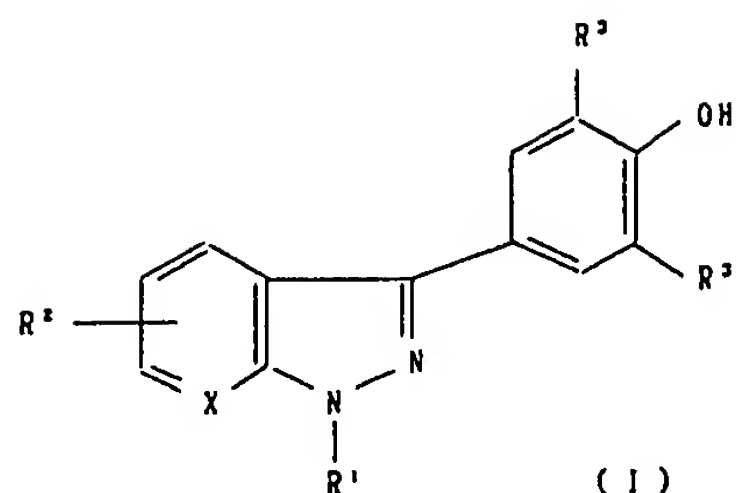
〔発明が解決しようとする課題〕

本発明者らは、すぐれた医薬、なかでも抗炎症
剤、鎮痛解熱剤、抗アレルギー剤、抗関節炎剤、
抗リウマチ剤、血小板凝集阻害剤として有用な化
合物を開発すべく鋭意研究を重ねてきた。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、新規な縮合ピラゾール化合物が
これらのすぐれた作用を有することを見出し、本
発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は一般式



で表わされる縮合ピラゾール化合物に関する。

上記式中、Xは $\equiv\text{CH}-$ または窒素原子を、
R¹は水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、
ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシル
オキシアルキルを、R²は水素、アルキル、ハ
ロゲン、アルコキシを、R³はイソプロピル、第
3級ブチルを示す。但しXが窒素原子の場合R³
はイソプロピルを示す。

上記定義および本明細書中、アルキルとは炭素
数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであ
って、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

- 3 -

アルコキシアルキルとはアルコキシ部、アルキ
ル部ともに炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状
であって、たとえば、メトキシメチル、エトキシ
メチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチ
ル、ブトキシメチル、イソブトキシメチル、第3
級ブトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エ
トキシエチル、2-プロポキシエチル、2-ブト
キシエチル、3-メトキシプロピル、3-エトキ
シプロピル、3-プロポキシプロピル、3-ブト
キシプロピル、4-メトキシブチル、4-エトキ
シブチル、4-プロポキシブチル、4-ブトキシ
ブチルがあげられ、

アシルオキシアルキルとはアシル部が炭素数2
～5個のアルカノイルで、アルキル部が炭素数1
～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、
アセトキシメチル、2-アセトキシエチル、3-
アセトキシプロピル、4-アセトキシブチル、プ
ロピオニルオキシメチル、2-プロピオニルオキ
シエチル、3-プロピオニルオキシプロピル、4

- 5 -

ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチ
ルがあげられ、

置換フェニルとはハロゲン（塩素、臭素、フッ
素、ヨウ素）、アミノ、ニトロ、水酸基、アルキ
ル、アルコキシ（炭素数1～4個の直鎖または分
枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキ
シ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イ
ソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシが
あげられる。）、トリフルオロメチルから選ばれ
る少なくとも1個の置換基で置換されたフェニル
を示し、

ヒドロキシアルキルとはアルキル部分が炭素数
1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであっ
て、たとえば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキ
シエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロ
キシブチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロ
キシ-2-プロピル、2-ヒドロキシプロピル、
2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒド
ロキシ-2-プロピルがあげられ、

- 4 -

-プロピオニルオキシブチル、イソブチリルオキ
シメチル、2-イソブチリルオキシエチル、4-
イソブチリルオキシブチル、ブチリルオキシメチ
ル、2-ブチリルオキシエチル、4-ブチリルオ
キシブチル、バレリルオキシメチル、2-バレリ
ルオキシエチル、4-バレリルオキシブチル、ピ
バロイルオキシメチル、2-ピバロイルオキシエ
チル、4-ピバロイルオキシブチルなどがあげら
れ、

ハロゲンとは前述の塩素、臭素、フッ素、ヨウ
素を示し、

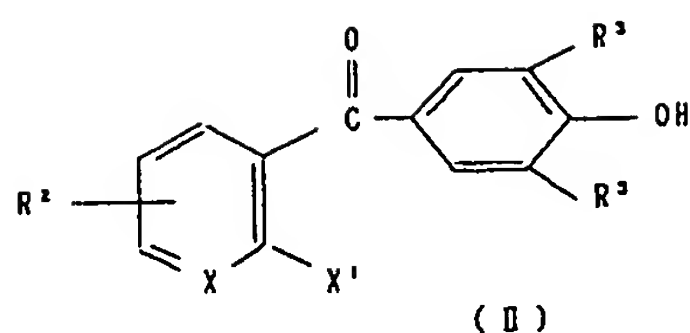
アルコキシとは前述の炭素数1～4個の直鎖ま
たは分枝鎖状のアルコキシを示す。

一般式(I)の化合物において、不斉炭素を有
する場合はそれぞれの光学異性体およびラセミ体
のいずれも本発明に包含されるものである。

本発明化合物(I)は、たとえば一般式

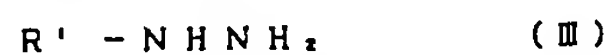
- 以下余白 -

- 6 -



(式中、X' はハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式

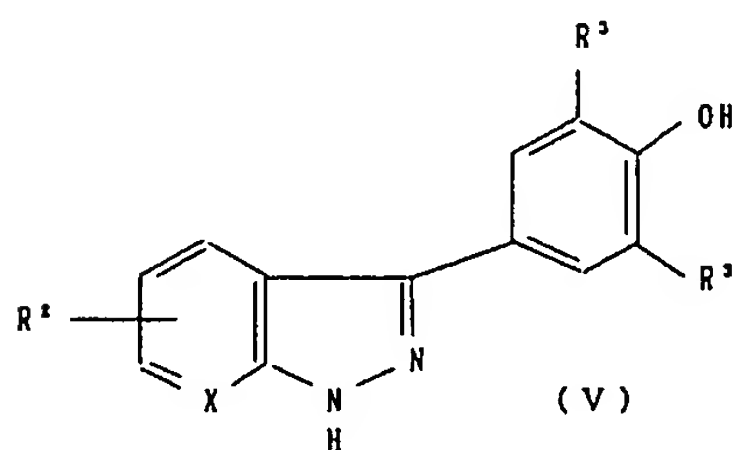


(式中、R' は前記と同義である。)

で表わされる化合物またはその水和物とを反応させることによって製造することができる。

反応は、通常不活性な溶媒（メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ピリジン、N-メチル-2-ピロリドンなど、またはそれらの混合溶媒）中、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムアミドなど）の存在下または非存在下に、室温から使用した溶媒の沸点までの温度で、1～24時間で進行する。

- 7 -



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式



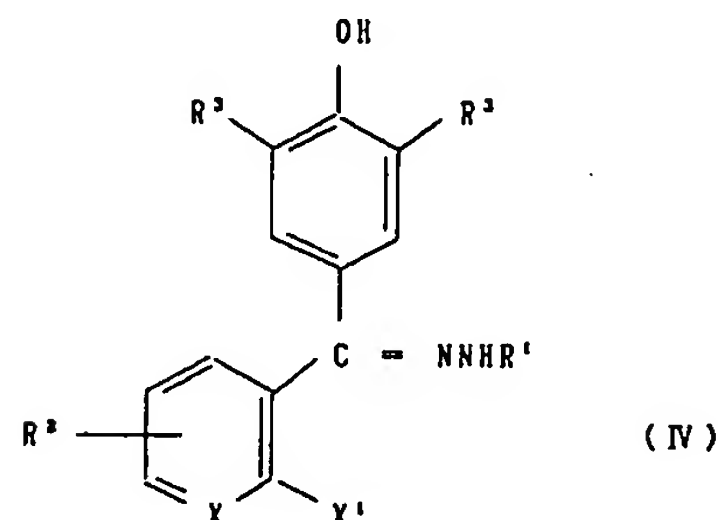
(式中、R'_a はR' 中水素以外の基を、X^2 は反応活性な原子または基（ハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど）を示す。)

で表わされる化合物とを反応させることによって製造される。

反応は、通常、不活性な溶媒（メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチル-2-ピロリドンなど、またはそれらの混合溶媒）中、好ましくは塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムアミドなど）の存在下、室温ないし加熱下に1～24時間で進行する。

- 9 -

また、反応途中で、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

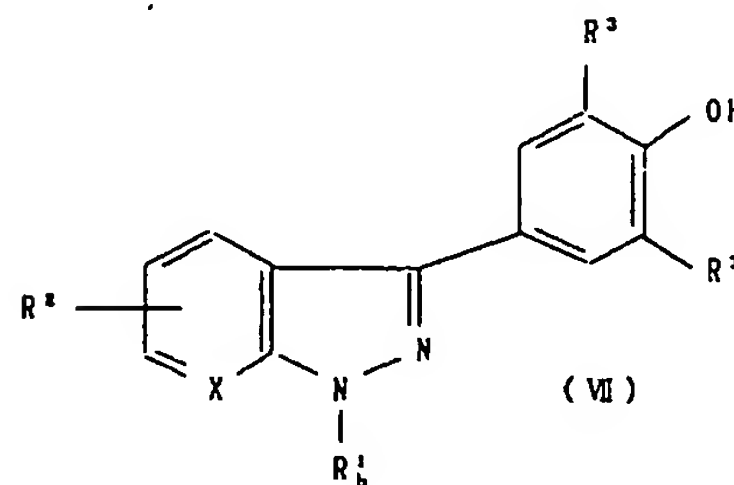
で表わされるヒドラゾン化合物を中間体として単離し、ついで前記した塩基の存在下に閉環反応に付することによっても製造される。

一般式(I)中、R' が水素以外の置換基を示す化合物は、たとえば、一般式(I)中、R' が水素である化合物、すなわち、一般式

- 8 -

ロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジンなど、またはそれらの混合溶媒）中、好ましくは塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムアミドなど）の存在下、室温ないし加熱下に1～24時間で進行する。

また、一般式(I)中、R' がアシルオキシアルキルである化合物は、一般式(I)中、R' がヒドロキシアルキルである化合物、すなわち一般式



- 10 -

(式中、 R'_1 は R' 中、ヒドロキシアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と酸ハライド(酸塩化物、酸臭化物など)、酸無水物または混合酸無水物と反応させることによって製造される。

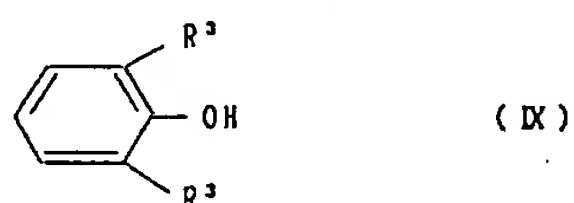
一般式(VI)の化合物と酸ハライド、酸無水物または混合酸無水物との反応は、通常不活性な溶媒(クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエンなど、またはそれらの混合溶媒)中、好ましくは塩基(トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、ピリジンなど)の存在下、0~150℃で1~24時間で進行する。

このようにして得られる本発明の一般式(I)の化合物は、反応混合物から抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの通常分離精製手段を用いることによって単離精製することができる。

- 1 1 -

(式中、 X^3 はハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式



(式中、 R^3 は前記と同義である。)

で表わされる化合物をフリーデルクラフツ反応条件下、すなわち、不活性な溶媒(ジクロロエタン、テトラクロロエタン、二硫化炭素、ニトロベンゼンなど)中、触媒(塩化アルミニウム、塩化第二鉄、塩化第二錫、塩化亜鉛など)の存在下に反応させることにより製造される。

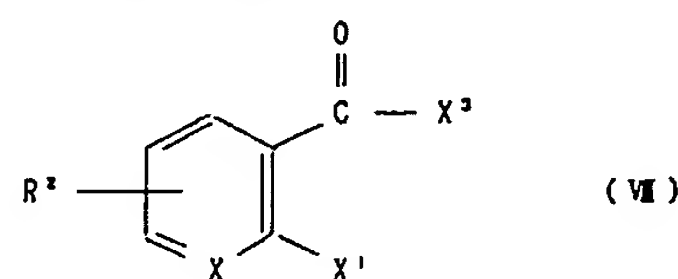
(作用および発明の効果)

本発明の一般式(I)で表わされる縮合ピラゾール化合物は、シクロオキシゲネース、5-リボキシゲネースとともに阻害し、かつ、すぐれた抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用、抗アレルギー作用、抗関節炎作用、抗リウマチ作用、血小板凝集

- 1 3 -

一般式(I)の化合物のうち、不斉炭素を有する化合物は通常ラセミ体として生成するが、これは光学活性な酸(光学活性なマンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、10-カンファースルホン酸など)または光学活性な塩基(シンコニン、シンコニジン、キニン、キニジン、 α -メチルベンジルアミン、デヒドロアビエチルアミンなど)と塩を形成させるか、クロマトグラフィー、分別再結晶などの常法により分離させることによって、各光学異性体に導くことができる。また、原料に光学異性体を用いることによっても製造することができる。

本発明の原料化合物である一般式(II)の化合物は、たとえば一般式



- 1 2 -

阻害作用を有しており、抗炎症剤、鎮痛剤、解熱剤、抗アレルギー剤、抗関節炎剤、抗リウマチ剤、血小板凝集阻害剤などの医薬として有用である。

本発明化合物を医薬として用いる場合、それ自体または製薬上許容され得る担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、粉末、顆粒、錠剤(フィルムコート錠、糖衣錠を含む)、カプセル剤、注射剤、点滴剤、坐剤、軟膏剤、ハップ剤、点眼液などの医薬組成物の形態で経口的または非経口的に治療を要する患者に投与することができる。投与量は対象疾患、その症状、患者の年齢または投与方法などによって変わり得るが、経口投与の場合、通常成人1日当たり、1~1000mg、好ましくは50~500mgを1回または数回に分けて投与される。

(実 施 例)

以下、参考例および実施例により本発明をさらに詳細に述べるが、本発明はこれらに何ら限定されないことはいうまでもない。

参考例

- 1 4 -

2-クロロニコチン酸クロリド 5.2 g および 2,6-ジイソプロピルフェノール 6.4 g をジクロロエタン 300 ml に溶解し、氷冷し、攪拌しながら、無水塩化アルミニウム 4.4 g を 3 回に分けて加える。全量加えた後 80℃ で 5 時間反応させ、反応混合物を氷水にあげしばらく攪拌する。有機層を分取後、水洗、乾燥し濃縮する。得られた残渣をイソプロピルアルコールから再結晶すると、4-(2-クロロニコチノイル)-2,6-ジイソプロピルフェノール 5.4 g が黄褐色結晶として得られる。融点 159~163℃

実施例 1

3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシ-2'-フルオロベンゾフェノン 6.6 g をピリジン 40 ml に溶解し、ヒドラジン水和物 3 g を加え 24 時間還流する。ピリジンを留去した後酢酸エチルを加え、水、希塩酸、水で順次洗浄、乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムにて溶出)で精製しエタノール-

- 15 -

をエタノールから再結晶すると、3-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 12.5 g が淡黄色結晶として得られる。融点 165~167℃

実施例 4

3-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 5 g をトルエン 20 ml に溶解し、無水酢酸 3.3 g を加え 90℃ で 4 時間攪拌する。氷冷後、水洗、乾燥、濃縮する。残渣をトルエンから再結晶すると、1-(2-アセトキシエチル)-3-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 4.2 g が白色結晶として得られる。融点 136~138℃

実施例 5

3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシ-2'-フルオロベンゾフェノン 32.8 g、2-ヒドラ

- 17 -

水から再結晶すると、3-(3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール 2.6 g が淡黄色結晶として得られる。融点 144~145℃

実施例 2

3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシフェニル-2'-フルオロベンゾフェノン 6.6 g をピリジン 40 ml に溶解し、メチルヒドラジン 2.3 g を加え 15 時間還流する。反応終了後氷水にあげ、析出した結晶を濾取し水洗する。粗結晶をエタノールから再結晶すると、白色結晶の 3-(3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール 5.3 g が白色結晶として得られる。融点 142~144℃

実施例 3

4-(2-クロロニコチノイル)-2,6-ジイソプロピルフェノール 15.9 g、2-ヒドラジノエタノール 7.6 g およびピリジン 80 ml を用い実施例 2 と同様に反応、処理し、得られた粗結晶

- 16 -

ジノエタノール 15.2 g およびピリジン 165 ml を用い、実施例 2 と同様に反応、処理し、得られた粗結晶をメタノールから再結晶すると、3-(3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール 30 g が白色結晶として得られる。融点 144~145℃

実施例 6

3-(3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール 3.7 g、トリエチルアミン 1.2 g、無水酢酸 2 g およびジクロロエタン 20 ml を用い実施例 4 と同様に反応、処理し、得られた粗生成物をヘキサンから再結晶すると、1-(2-アセトキシエチル)-3-(3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール 3.5 g が白色結晶として得られる。融点 88~89℃

実施例 7

- 18 -

3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール6.4gおよび4-トルエンスルホン酸 2-メトキシエチルエステル5.5gを1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン40mlに溶解し、炭酸カリウム2.8gを加え、80℃で4時間攪拌する。反応液を氷水にあけ酢酸エチルで抽出する。水洗、乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムにて溶出)で精製しヘキサンから再結晶すると、3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール3.8gが淡黄色結晶として得られる。融点103~107℃

実施例 8

3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシ-2'-フルオロベンゾフェノン23gおよびフェニルヒドラジン8.3gをピリジン140mlに溶解し、20時間還流する。ピリジンを留去した後水を加え、析出した結晶を濾取する。粗結晶をエタノールから再結晶すると、融点164~166℃の黄褐色結晶として原料ケトンのフェニルヒドラゾン化合物22gが得られる。

上記フェニルヒドラゾン化合物10.5gをヘキサメチルホスホリクトリアミド50mlに溶解し、炭酸カリウム5gを加えて80℃で6時間攪拌する。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し水洗、乾燥濃縮する。残渣をエタノール-ヘキサンから再結晶すると、3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-フェニル-1H-インダゾール6.1gが淡褐色結晶として得られる。融点162~163℃

実施例 9

3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシ-2'-ヨード-5'-メチルベンゾフェノン9g、メチルヒドラジン2.8gおよびピリジン45mlを用い、実施例2と同様に反応、処理し得られた粗生成物をヘキサンから再結晶すると、3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-

- 19 -

- 20 -

1,5-ジメチル-1H-インダゾール3.2gが淡黄色結晶として得られる。融点145~147℃

実施例 10

3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシ-2'-ヨード-5'-クロロベンゾフェノン8.6g、メチルヒドラジン4.2gおよびピリジン43mlを用い実施例2と同様に反応、処理し、得られた粗生成物をヘキサンから再結晶すると、5-クロロ-3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール3gが淡黄色結晶として得られる。融点135~136℃

特許出願人 吉富製薬株式会社
代理人 弁理士 高宮城 勝

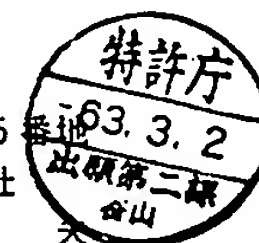
手続補正書 (自発)

適

昭和63年2月29日

特許庁長官 小川 邦夫 殿

1. 事件の表示
昭和63年特許願第3992号
2. 発明の名称
縮合ピラゾール化合物
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住所 大阪市東区平野町3丁目35番地
名称 吉富製薬株式会社
(672) 代表者 奥田 充 夫
4. 代理人
住所 大阪市東区平野町3丁目35番地
吉富製薬株式会社内
氏名 弁理士(6630)高宮城 勝
5. 補正の対象
明細書の発明の詳細な説明の欄

方式
審査

- 21 -

- 1 -

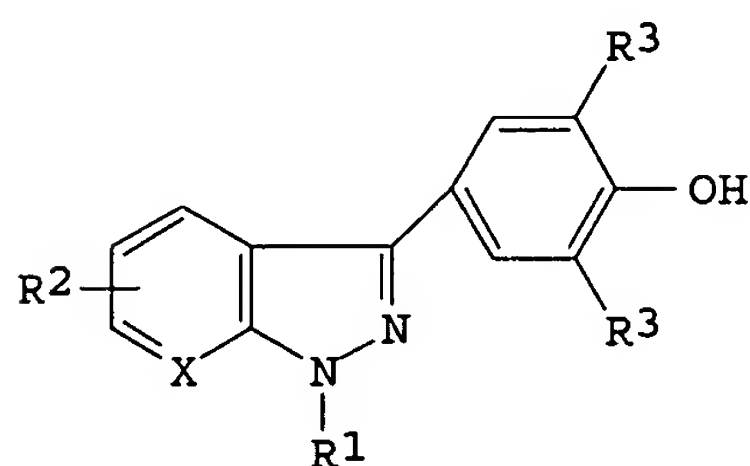
6. 補正の内容

明細書第 16 頁 11 行の「白色結晶の」の記載を削除する。

以 上

L10 ANSWER 62 OF 87 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
 ACCESSION NUMBER: 1990:55856 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 112:55856
 TITLE: Indazoles and pyrazolopyridines as pharmaceuticals
 INVENTOR(S): Ooe, Takanori; Kawasaki, Kazuyuki; Terasawa, Michio
 PATENT ASSIGNEE(S): Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Japan
 SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 7 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: Japanese
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 01180878	A2	19890718	JP 1988-3992	19880111
PRIORITY APPLN. INFO.:			JP 1988-3992	19880111
OTHER SOURCE(S):	MARPAT 112:55856			
GI				



I

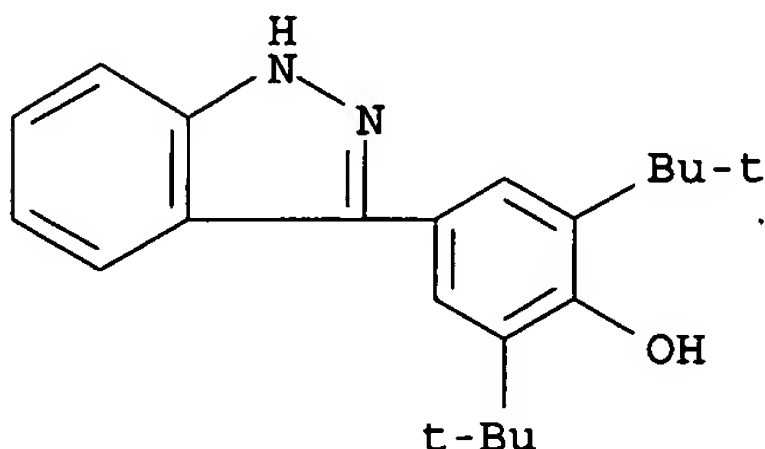
AB Title compds. I [X = CH, N; R1 = H, alkyl, (un)substituted Ph, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, acyloxyalkyl; R2 = H, alkyl, halo, alkoxy; R3 = Me2CH, Me3C, when X = N, then R3 = Me2CH], useful as anti-inflammatories, analgesics, antipyretics, antiallergy agents, antiarthritics, antirheumatics, and blood platelet aggregation inhibitors (no data), are prepared Refluxing 6.6 g 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-2'-fluorobenzophenone with 3 g NH2NH2.H2O in pyridine for 24 h gave 2.6 g I (R1 = R2 = H, R3 = Me3C, X = CH).

IT 124896-69-1P 124896-70-4P 124896-73-7P
 124896-74-8P 124896-75-9P 124896-76-0P
 124896-77-1P 124896-78-2P

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
 (preparation of, as pharmaceutical)

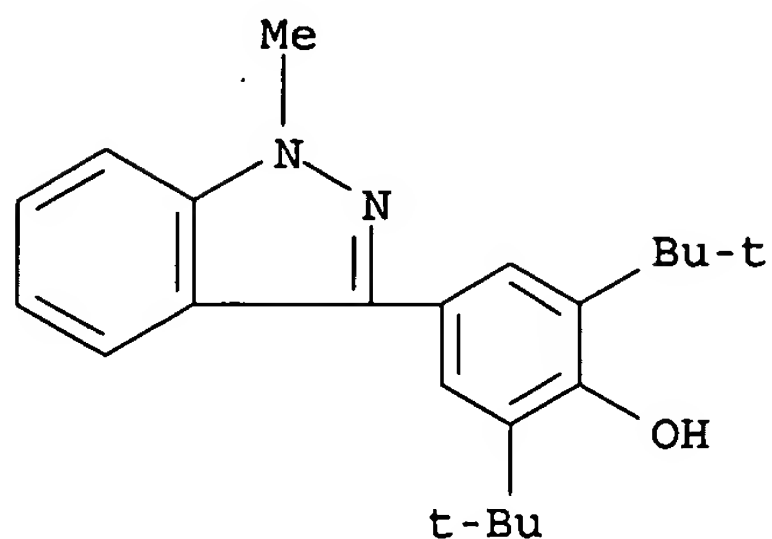
RN 124896-69-1 CAPLUS

CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1H-indazol-3-yl)- (9CI) (CA INDEX NAME)



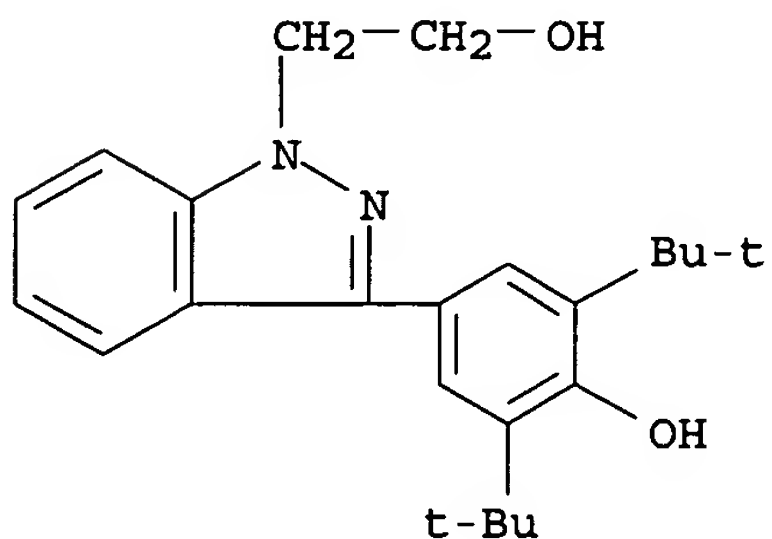
RN 124896-70-4 CAPLUS

CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)- (9CI)
(CA INDEX NAME)



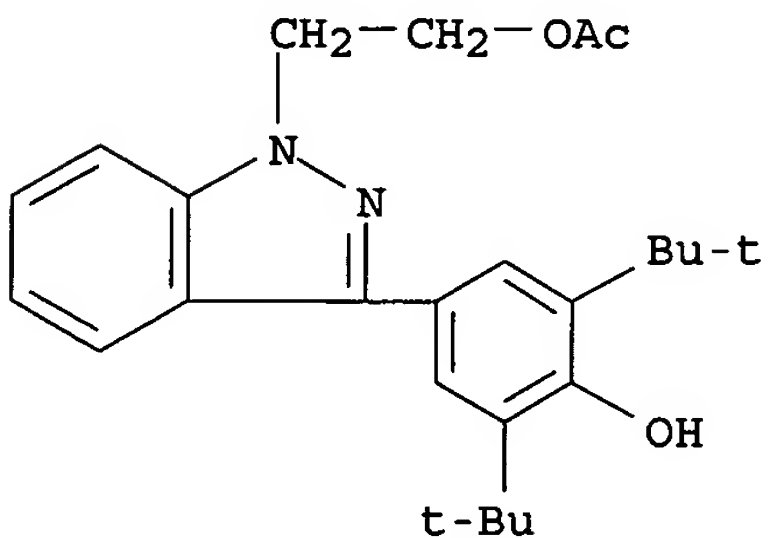
RN 124896-73-7 CAPLUS

CN 1H-Indazole-1-ethanol, 3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



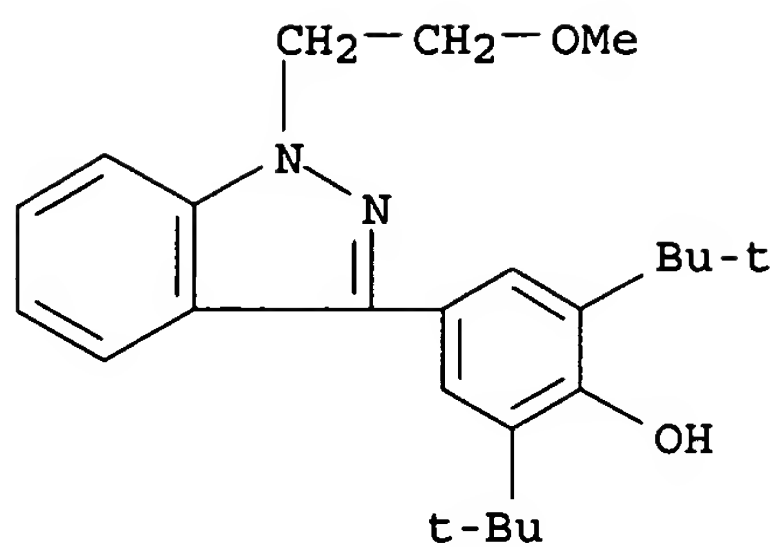
RN 124896-74-8 CAPLUS

CN 1H-Indazole-1-ethanol, 3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-, α -acetate (9CI) (CA INDEX NAME)

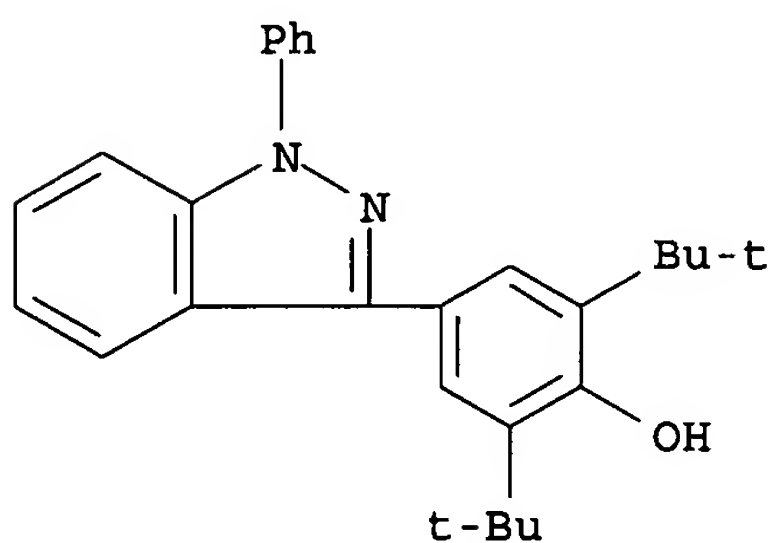


RN 124896-75-9 CAPLUS

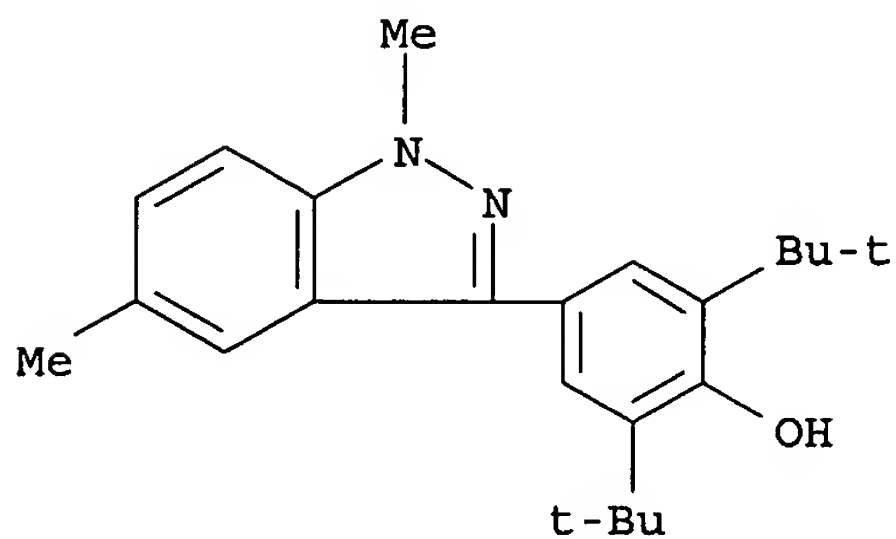
CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-indazol-3-yl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 124896-76-0 CAPLUS
 CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1-phenyl-1H-indazol-3-yl)- (9CI)
 (CA INDEX NAME)



RN 124896-77-1 CAPLUS
 CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1,5-dimethyl-1H-indazol-3-yl)- (9CI)
 (CA INDEX NAME)



RN 124896-78-2 CAPLUS
 CN Phenol, 4-(5-chloro-1-methyl-1H-indazol-3-yl)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)

